

Maapähkinäallergia atooppisilla lapsilla

Teppo Palmgren LK

HYKS Iho- ja allergiasairaala

Helsinki 30.10.2018

Tutkielma

teppo.palmgren@helsinki.fi

Ohjaaja: Dos. Anita Remitz

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department	
Tekijä – Författare – Author Teppo Palmgren			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Maapähkinäallergia atooppisilla lapsilla			
Oppiaine – Läroämne – Subject Lääketiede, ihotaudit ja allergologia			
Työn laji – Arbetets art – Level Tutkielma	Aika – Datum – Month and year 30.1.19	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 21 + 10	
<p>Tiivistelmä - Referat – Abstract</p> <p>Maapähkinäallergia on eniten anafylaktisia reaktioita aiheuttava ruoka-aine Euroopassa, mutta sen diagnostiikka on vielä viime vuosiin asti ollut hyvin epävarmaa. Perinteisistä ruoka-ainespesifisistä seerumin IgE-määrittämisistä ja ihon prick-testeistä on alettu siirtyä allergeenikomponenttispesifisiin IgE-määrittämiin niiden huomattavasti paremman ennustearvon vuoksi. Luotettavin vakavaa maapähkinäallergiaa ennustava mittari on tällä hetkellä Ara h 2 –allergeenille spesifisen IgE:n määrittäminen. Tässä tutkimuksessa selvitettiin näiden menetelmien luotettavuutta maapähkinäallergian diagnostiikassa, ja lisäksi muiden kliinisten tekijöiden yhteyttä maapähkinäallergian puhkeamiseen. Koska atooppinen ekseema ennustaa aiempien tutkimuksien perusteella allergioiden ja astman kehittymistä, on kiinnostuttu mahdollisuudesta ehkäistä allergioita hoitamalla perusteellisesti lapsuusiän atooppista ihottumaa topikaalisella takrolimuusilla tai kortisonilla. Lisäksi ihon läpäisykerroksen toimintaan vaikuttavien filaggrinigeenimutaatioiden tiedetään ennustavan maapähkinäallergian puhkeamista ja atopiataipumusta. Tässä tutkimuksessa analysoitiin 81 potilasta 3-vuotisen interventiotutkimuksen loppukäynnin kohdalla. Tutkimus on satunnaistettu vertaileva seurantatutkimus, jossa vertaillaan takrolimuusi- ja kortikosteroidihoitoa 1-3-vuotiailla lapsilla, joilla on todettu keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma. Tutkimuksen alussa ryhmät olivat ihottuman vaikeusasteen ja sukupuolten suhteen samankaltaiset. Ihottuman vaikeusasteen arviointiin käytettiin EASI- ja IGA-määrittämiä. Maapähkinäallergiadiagnoosi asetettiin, mikäli anamneesissa oli altistumista seurannut vakava allerginen reaktio. Ihottuman vaikeusaste parani yhtä paljon kummassakin ryhmässä, mutta maapähkinäallergiaa ja astmaa ilmeni enemmän kortisoniryhmässä. Tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa hoitoryhmien välillä. Tutkimusaineistosta on tarkoitus jatkossa määrittää filaggrinigeenimutaatioiden prevalenssi ja määrittää niiden yhteyttä atooppiseen ihottumaan, maapähkinäallergiaan ja astmaan. (200 sanaa)</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Peanut allergy, atopic dermatitis, filaggrin, tacrolimus, glucocorticoids, hypersensitivity, child			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Sisällysluettelo

1.	JOHDANTO.....	1
2.	KIRJALLISUUSKATSAUS	2
2.1	Atooppiset sairaudet	2
2.2	Maapähkinäallergian etiologia	3
2.3	Maapähkinäallergian oireet	4
2.4	Maapähkinäallergian diagnostiikka	4
2.5	Maapähkinä-koivu-ristiallergia	5
2.6	Maapähkinälle herkistyneiden fenotyytit.....	5
2.7	Filaggrinigeenimutaatiot	6
2.7.1	FLG-mutaatiot ja atooppiset sairaudet	6
2.7.2	FLG-mutaatiot ja maapähkinäallergia	6
3.	TUTKIMUKSEN TAVOITTEET.....	7
4.	AINEISTO JA MENETELMÄT.....	7
5.	TULOKSET	8
5.1	Testimuuttujien prevalenssi ja insidenssi.....	9
5.2	Ara h 2 –positiivisuuden vaikutus testimuuttujiin.....	10
5.3	Interventio- ja kontrolliryhmän välinen vertailu	11
5.4	Tilastolliset muuttujat allergeistesteissä.....	11
6.	POHDINTA.....	13
6.1	Tutkimuspopulaatio, harhat ja yleistettävyyys	15
6.2	Tutkimusmenetelmät ja niiden luotettavuus.....	16
7.	YHTEENVETO	17
	VIITTEET	22
	LIITTEET.....	22
	Liite 1	22
	Liite 2	22

1. JOHDANTO

Maapähkinäallergia on merkittävimpiä ruoka-aineanafylaksian aiheuttajia Euroopassa.¹ Monista muista ruoka-aineallergioista poiketen se jatkuu yleensä aikuisikään ja jopa vaikeutuu nuoruusiässä.² Vakavien allergisten reaktioiden pelko johtaa usein tarpeettomaan ruokien välttämiseen ja siten elämän laadun heikkenemiseen. Toisaalta diagnosoimatonta vakavaa maapähkinä-allergiaa sairastava voi jäädä vaille asianmukaista ensiapuvälineistöä ja mahdollista siedätyshoitoa.

Tärkeimpiä tunnettuja maapähkinäallergialle altistavia tekijöitä ovat atooppinen ekseema ja filaggriniinigeenimutaatiot.^{3,4,5} Näiden seurauksena ihon läpäisyeste vaurioituu, mikä altistaa ihon immuunijärjestelmän allergeeneille ja IgE-välitteiselle herkistymiselle.⁶ Tästä syystä on kiinnostuttu ajatuksesta, että ekseeman tehokkaalla hoidolla voitaisiin ehkäistä atooppisten sairauksien kuten allergioiden ja astman puhkeamista.

Maapähkinäallergiadiagnoosi on perinteisesti asetettu allergiseen reaktioon viittaavan anamneesin perusteella, joka on vahvistettu seerumin IgE-tutkimuksella sekä ihopistokokeilla. Viimeaikaisten tutkimusten valossa kuitenkin suurin osa näillä menetelmillä diagnoosin saaneista ei sairasta henkeä uhkaavaa maapähkinäallergiaa.⁷ Tärkeimmät syyt ylidiagnostiikkaan ovat atopiasta kärsivien yleinen IgE-nousu ilman klinisiä oireita sekä ristireagointi koivun allergeenien kanssa.⁸ Nykyaikaisen allergeenikomponenttidiagnostiikan avulla pystytään erottelemaan melko luotettavasti toisistaan oireettomat, lieviä ristiallergiaoireista kärsivät ja vakavaa allergiaa sairastavat potilaat.^{9, 10, 11, 12}

Tässä tutkimuksessa selvitettiin atooppiseen ekseemaan liittyvien tekijöiden merkitystä vakavan maapähkinäallergian kehittämisessä sekä atooppisen ekseeman eri hoitomenetelmien vaikutusta mahdollisen maapähkinäallergian ja astman puhkeamiseen.

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Atooppiset sairaudet

Atopia tarkoittaa perinnöllistä taipumusta herkistyä IgE-välitteisesti ympäristön tavallisille allergeeneille. Kyseessä ei ole siis sairaus vaan potentiaalisesti atooppiseksi sairauksiksi kehittyvä ominaisuus.¹ Tyypillisesti ensimmäinen atopian manifestaatio on atooppinen ihottuma eli atooppinen ekseema. Tätä seuraavat usein atopian tautikirjoon kuuluvat ruoka- ja pölyallergiat, allerginen nuha ja astma. Keskeinen teoria tämän ”atooppisen marssin” perussyystä on ihon läpäisyesteen vaurioituminen, mikä johtaa IgE-välitteiseen immuunivasteeseen iholla ja limakalvoilla.¹³

Tällä hetkellä tunnetuin esimerkki tällaisesta läpäisyesteen vauriosta on filaggrini-proteiinin geenin (FLG) mutaatiot. Filaggrini sitoutuu keratinosyyttien välisiin keratiinisäikeisiin toimien eräänlaisena laastina iholla, estäen siten allergeenien kontaktin ihon immuunijärjestelmän kanssa. On myös osoitettu, että ihon lisääntynyt veden läpäisevyys (TEWL = transepidermal water loss) ilman tunnettua läpäisyestevauriota lisää riskiä sairastua ruoka- ja pölyallergioihin.⁶

Kliinisenä havaintona aikuisilla on osoitettu atooppisen ihottuman paikallishoidon vähentävän keuhkoputkien hyperreaktiviteettia ja astmaoireita.¹⁴ Tämän havainnon pohjalta on kiinnostuttu ajatuksesta, että hoitamalla perusteellisesti lapsuusajan ihottumaa voitaisiin estää atopiasta kärsivien luonnollista taudinkulkua, ja siten ennaltaehkäistä allergisen nuhan, astman ja allergioiden puhkeamista.

Maapähkinäallergiasta kärsivillä atooppiset taudit ovat merkittävästi yleisempiä kuin muulla väestöllä. Joissakin tutkimuksissa jopa 75 %:lla maapähkinäallergisista lapsista on ollut ekseemaa ja 50 %:lla astmaa, erityisesti maapähkinäallergeeni Ara h 2:lle herkistyneillä.^{4,9}

¹ American Academy of Allergy and Asthma & Immunology, conditions dictionary, atopy

2.2 Maapähkinäallergian etiologia

Maapähkinäallergian oireita aiheuttava mekanismi perustuu IgE-välitteiseen immuunireaktioon iholla ja limakalvoilla. Maapähkinän komponentteja vastaan tuotetut IgE-luokan vasta-aineet aktivoivat syöttösoluja ja basofiileja, jolloin niistä vapautuu inflammatorisia välittäjäaineita kuten histamiinia, hepariinia, sytokiineja, leukotrieeneja ja tryptaaseja. Nämä puolestaan aiheuttavat tutut allergisen reaktion oireet laajentamalla verisuonia, supistamalla keuhkoputkia ja lisäämällä limaneritystä.

Maapähkinästä on kartoitettu tähän mennessä ainakin 12 allergeenia, jotka voidaan jaotella kuuteen eri proteiiniperheeseen (*Taulukko 1*). Näistä tärkeimmät vaikeaan maapähkinäallergiaan liittyvät allergeenit ovat stabiileja varastoproteiineja kuten Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 ja Ara h 6 joista erityisesti Ara h 2 ja Ara h 6 assosioituvat hengenvaarallisiin allergisiin reaktioihin.^{9, 10, 11, 12} Labiileihin puolustusjärjestelmän proteiineihin (PR-10-proteiiniperhe) kuuluva Ara h 8 puolestaan liittyy lieviin oraalisiin reaktioihin. Rakenteellisesti Ara h 8 on koivun tärkeimmän allergeenin Bet v 1:n homologi, ja siten se on keskeinen komponentti maapähkinän ja koivun sekä useiden hedelmien ja vihannesten välisessä ristiallergiassa ja ristireagoinnissa.^{8, 15} Maapähkinän allergeenien erottaminen toisistaan onkin tärkeää, jotta voidaan välttyä tarpeettomilta välttämisruokavalioilta ja toisaalta taata kaikille vakavasti allergisille tarvittava ensiapulaitteisto.

Maapähkinäallergiaan sairastuminen riippuu muiden allergioiden tavoin niin geneettisistä tekijöistä kuin ympäristötekijöistäkin. Tärkeimmät tunnetut sisäsyntyiset maapähkinäallergialle altistavat tekijät ovat atooppinen ekseema ja FLG-mutaatiot.⁴ Ympäristötekijöistä keskeisimpänä pidetään hygienian parantumista länsimaissa. Tämän ns. hygieniahypoteesin mukaan ympäristön tavallisille patogeeneille altistuminen kouluttaa ihmisten immuunijärjestelmän reagoimaan tarkoituksenmukaisesti erilaisille antigeeneille, mutta korkean hygienian maissa tämä altistus jää luonnollista vähäisemmäksi. Lisäksi maapähkinävalmisteiden runsas käyttö elintarvike- ja kosmetiikkateollisuudessa lisää ihon kautta tapahtuvaa altistumista maapähkinän allergeeneille. Maapähkinäallergiariskin onkin todettu korreloivan huonepölyn maapähkinäantigeeni-pitoisuuden kanssa; varsinkin, jos ruokavaliossa vältetään

maapähkinää.³ Maapähkinää tulisikin nykytiedon valossa tarjota jo imeväisiässä oleville lapsille toleranssin kehittymiseksi, erityisesti suuren riskin lapsille.

Taulukko 1. Maapähkinän allergeenit²

	Varastoproteiinit			Puolustusjärjestelmän proteiinit		Oleosiinit	Profiliinit	Defensiinit
	11S globuliini	7S globuliini	2S albumiini	PR10-proteiini	LTP			
Maapähkinä <i>Arachis hypogaea</i>	Ara h 3	Ara h 1	Ara h 2 Ara h 6 Ara h 7	Ara h 8	Ara h 9 Ara h 16 Ara h 17	Ara h 10 Ara h 11 Ara h 14 Ara h 15	Ara h 5	Ara h 12 Ara h 13

2.3 Maapähkinäallergian oireet

Kun maapähkinälle allerginen henkilö altistuu maapähkinälle, tyypillisimmät oireet muistuttavat muiden ruoka-allergioiden oireita: ihon, suun ja kurkun kutina, pahoinvointi, nenän tukkoisuus ja nuha. Vakavia reaktioita ovat kasvojen ja hengitysteiden voimakas turpoaminen, monielinreaktiot ja anafylaksia. Erityisesti huonossa hoitotasapainossa oleva astma altistaa vakaville reaktioille.

2.4 Maapähkinäallergian diagnostiikka

Ainoa varma tapa todeta ruoka-aineallergia on kaksoissokkoaltistuskoe. Koska koe tulee järjestää valvotuissa oloissa, joissa on valmius vaikeiden allergisten reaktioiden hoitoon, menetelmää sovelletaan vain erityistapauksissa. Allergiadiagnostiikka perustuukin yhä pitkälti ihopistokokeille ja ruoka-ainespesifiselle IgE-määrittelylle. Ongelmaksi on kuitenkin muodostunut huomattavan suuri väärin positiivisten tulosten määrä johtuen sekä ristireagoinnista että atopiaan liittyvästä yleisestä IgE-tasojen noususta.⁷

Perinteisesti ruoka-aineelle herkistymisen rajana on pidetty IgE:n arvoa >0,35 kU/l. Pelkkä herkistyminen sekoitetaan kuitenkin valitettavan usein kliiniseen allergiaan.

² EAACI Molecular Allergy User's Guide

Lisäksi ruoka-ainespesifiset IgE-määritykset eivät erottele kliinisesti merkityksettömiä allergeeneja merkityksellisistä allergeeneista. Huomio onkin kääntynyt komponenttidiagnostiikan kehittymisen myötä molekyyლისpesifiseen IgE-määritykseen. Esimerkiksi maapähkinän antigeeneille Ara h 2 herkistyminen ennustaa hyvin vakavan allergisen reaktion riskiä ¹¹, kun taas herkistyminen Ara h 8:lle liittyy koivuristiallergiaan. ¹⁵

2.5 Maapähkinä-koivu-ristiallergia

Koska maapähkinäallergia on erityisen pahamaineinen ja pelätty allergia sen aiheuttamien hengenvaarallisten allergisten reaktioiden vuoksi, ovat väärät positiiviset allergiadiagnoosit erittäin merkittävä elämänlaatua heikentävä tekijä. ² Jopa 60-80% atooppista ekseemaa sairastavista lapsista sai väärän positiivisen tuloksen, kun päätösrjana pidettiin maapähkinän sIgE-arvoa 5 kU/L. ⁷ Tärkein väärin positiivisten tulosten syy sekä IgE-määrityksissä että ihopistokokeissa on ristireaktio koivun siitepölyn kanssa.

Ara h 8:lle herkistyneet lapset ovat tyypillisesti allergisia koivun siitepölylle, mutta sietävät hyvin maapähkinää oraalisessa altistuskokeessa. ⁸ Osa herkistyneistä lapsista saa maapähkinälle altistuessaan kuitenkin lieviä oraalisia allergiaoireita (ns. oral allergy syndrome tai pollen-fruit syndrome). Kyseessä on täysin eri taudinkuva verrattuna Ara h 2:lle ja Ara h 6:lle –herkistyneisiin lapsiin, joille tyypillisiä ovat vakavat systeemiset reaktiot. ^{9, 11, 12, 16} Myös Ara h 1 ja Ara h 3 ennustavat vakavia reaktioita, mutta niiden merkitys ilman Ara h 2 tai Ara h 6 –herkistymistä on kliinisesti vähäinen.

2.6 Maapähkinälle herkistyneiden fenotyytit

Maapähkinän nauttimisesta oireita saavat ihmiset voidaan karkeasti jakaa muutamaaan fenotyyppiin. Eniten esiintyvällä fenotyyppillä esiintyy runsaasti ekseemaa ja ristiallergioita, ja keskeinen oire maapähkinästä on suun kutina. Toiseksi yleisimmällä fenotyyppillä ristiallergiat ovat harvinaisia ja maapähkinä aiheuttaa oireita vasta suurilla

annoksilla. Harvinaisin fenotyyppi edustaa korkeaa anafylaksian riskiä ja siihen assosioitu voimakkaasti astma. Tämän fenotyypin edustajat ovat herkistyneet keskeiselle maapähkinäallergeenille Ara h 2 tai vaihtoehtoisesti allergeeneille Ara h 1, Ara h 3 ja Ara h 6.^{9, 12}

2.7 Filaggrinigeenimutaatiot

2.7.1 FLG-mutaatiot ja atooppiset sairaudet

Filaggrini on keratinosyyttien muodostama proteiini, joka muodostaa ihon läpäisyestettä stratum corneumin lipidien ja keratiinisäikeiden kanssa. Mutaatiot filaggrinin esiastetta, profilaggrinia, koodaavassa geenissä voivat aiheuttaa ihon läpäisyesteen vaurion, ja siten altistaa ihon kuivumiselle, hilseilylle ja haavaumille. Tämä puolestaan altistaa ihon immuunijärjestelmän allergeeneille, patogeeneille ja ärsyttävälle aineille, mistä voi seurata IgE-välitteinen krooninen ihon tulehdustila sekä herkistyminen tavallisille ruoka-aineille.⁶

FLG-mutaatiot lisäävät riskin sairastua atooppiseen ekseemaan jopa kolminkertaiseksi.¹⁷ FLG null-mutaatio ennustaa vaikeaa, persistoivaa ekseemaa.¹⁸ Koska atooppinen ekseema on voimakas riskitekijä muille atooppisille sairauksille, FLG-mutaation omaavilla esiintyy selvästi muuta väestöä enemmän myös allergioita, allergista nuhaa ja astmaa. FLG-mutaatiot ovat ilman ekseemaakin itsenäinen riskitekijä maapähkinäallergialle ja allergiselle nuhalle; sen sijaan muut ruoka-allergiat ja astma näyttäisivät liittyvän FLG-mutaatioihin vain ekseeman välityksellä.⁴

FLG-mutaation yleisyys eurooppalaisessa väestössä vaihtelee aineiston mukaan ollen keskimäärin luokkaa 5-10 %. Atooppista ekseemaa sairastavien keskuudessa puolestaan FLG-mutaatioiden yleisyys on luokkaa 10-30 %, joissakin otoksissa jopa >50 %.¹⁹

2.7.2 FLG-mutaatiot ja maapähkinäallergia

FLG-mutaatioiden on osoitettu kiistattomasti altistavan maapähkinäallergialle jopa ilman atooppista ekseemaa. Suurin pähkinäallergiaprevalenssi on kuitenkin lapsilla,

joilla sekä atooppinen ekseema että FLG-mutaatio.⁹ Eräässä aineistossa noin 20 %:lla maapähkinäallergiaa sairastavista lapsista oli FLG-mutaatio, kun kontrolliryhmässä vastaava luku oli 3,7 %.⁴

Useissa tutkimuksissa on todettu, että ympäristön maapähkinäpölyn määrä korreloi allergiaan sairastumisen kanssa. Kun tutkitut potilaat jaettiin FLG-mutaation suhteen kahteen ryhmään, havaittiin, että ainoastaan FLG-mutaation omaavassa ryhmässä maapähkinäallergian prevalenssi kasvoi.³

Myös monia muita geenilokuksia on yhdistetty maapähkinäallergiaan, mutta näiden merkitys on yhä epäselvä.²⁰

3. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tutkimuksen tavoitteena on selvittää, mitkä tekijät ennustavat vaikean maapähkinäallergian puhkeamista. Oheistavoitteena on selvittää, onko atooppisen ekseeman eri hoitovaihtoehtojilla (perinteinen kortisonihoito ja takrolimuusiylläpitohoito) eroa atooppisten tautien kehittymisen ja maapähkinäallergian puhkeamisen suhteen.

4. AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimusaineisto koostuu keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavasta 1-3 vuoden ikäisestä lapsesta (n = 81), jotka on lähetetty Iho- ja allergiasairaalaan ekseemaoireiden vuoksi. Näitä lapsia on seurattu vastaanottokäynnein 3 vuoden ajan. Lapset ovat osa laajempaa interventiotutkimusta, jossa lapset on randomisoitu alussa kahteen ryhmään, joista toista on hoidettu perinteisesti eli pahenemisvaiheissa paikallisin miedoin tai keskivahvoin kortikosteroidivoitein (hydrokortisoni, hydrokortisoni-17-butyraatti) ja väliaikoina pelkillä perusvoiteilla, kun taas toisen ryhmän hoito on koostunut paikallisesta takrolimuusivoiteesta (joko 0,03 % tai tarvittaessa 0,1 %) alkuun päivittäin ja sen jälkeen ylläpitohoitona kahdesti viikossa.

Seurannan aikana lapsilta on määritetty vastaanottokäyntien yhteydessä ihottuman pinta-ala (EASI) ja vaikeusaste Rajka Langelandin mukaan. Tutkimuksen alkaessa ja päättyessä on määritetty täydellinen verenkuva sekä herkistyminen allergeeneille (sekä ruoka- että aeroallergeenit). Lisäksi verinäytteestä on tarkoitus tutkia, löytyykö potilaalta mutaatiota filaggrinigeenissä tai muissa ihon läpäisyesteeseen vaikuttavissa geeneissä. Tutkimuksen alussa ja lopussa on tehty myös ihopistokokeet (prick-testit) välittömien allergisten reaktioiden selvittämiseksi sekä uloshengityksen typpioksiditesti. Lisäksi tutkimuksen päättyessä on suoritettu ulkojuoksukoe ja metakoliinialtistuskoe astman diagnosoimiseksi. Anamneesin perusteella pähkinöille reagoineilta lapsilta määritettiin komponenttidiagnostiikan avulla pähkinäallergeenien spesifiset IgE-arvot. Positiivisen testituloksen rajana pidettiin IgE-tutkimuksissa raja-arvoa $\geq 0,35$ kU/l ja vastaavasti prick-tutkimuksissa arvoa ≥ 3 mm.

Tilastolliset analyysit tehtiin IBM SPSS Statistics –ohjelman versiolla 25 käyttäen Pearson Chi-square testiä. Tilastollisesti merkitseväenä pidettiin p-arvoa $< 0,05$.

Potilaat, jotka olivat anamneesin perusteella saaneet maapähkinästä uhkaavan allergisen reaktion (hengityksen vaikeutuminen, suun ja kaulan alueen turpoaminen, kahden elinjärjestelmän reaktio), katsottiin maapähkinäallergisiksi.

5. TULOKSET

Seuraavissa osioissa on tarkasteltu kortisoniryhmän ja takrolimuusiryhmän välisiä eroja lähtötilanteessa ja lopputilanteessa ekseeman, maapähkinäallergian, astman ja IgE-herkistymisten suhteen. Kuvassa 1 on muodostettu kokonaiskuva otoksen komorbiditeetista atooppisten sairauksien osalta. Lisäksi tulosten perusteella on laskettu sensitiivisyys, spesifisyys, positiivinen ennustearvo ja negatiivinen ennustearvo IgE-määritysten ja prick-testien suhteen. Ara h 2 IgE-positiivisuuden vaikutuksesta muuttujiin on oma taulukkonsa.

5.1 Testimuuttujien prevalenssi ja insidenssi

Taulukosta 2 nähdään, että takrolimuusi- ja kortisoniryhmän välillä ei ollut merkittävää eroa ekseeman vaikeusasteessa tutkimuksen alussa. Myös sukupuolet jakautuvat tasaisesti ryhmien välillä (Taulukko 3). Muiden taustatekijöiden suhteen ei ole tehty tarkempaa analyysiä

		Vaikeusaste kv/v		Total
		kv	v	
Ryhmä	K	21	20	41
	T	21	19	40
Yhteensä		42	39	81

Taulukko 2. Ekseeman vaikeusasteen jakautuminen hoitoryhmien välillä. kv = keskivaikkea ekseema, v = vaikea ekseema, K = kortisoniryhmä, T = takrolimuusiryhmä.

		Sukupuoli (0 = mies, 1 = nainen)		Yhteensä
		0	1	
Ryhmä	K	19	22	41
	T	18	22	40
Yhteensä		37	44	81

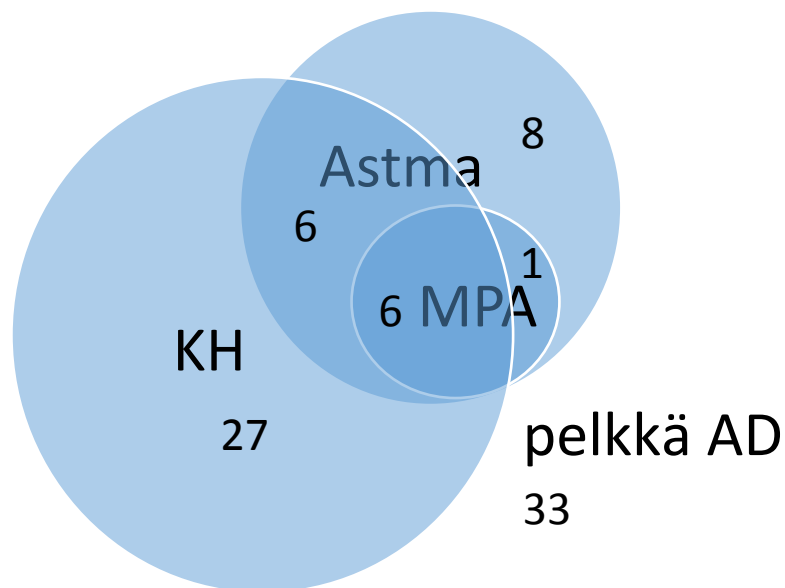
Taulukko 3. Hoitoryhmien välinen sukupuolijakauma.

		Astma		Yhteensä
		0	1	
Ryhmä	K	28	13	41
	T	30	8	38
Yhteensä		58	21	79

Taulukko 4. 3-vuotiskontrollissa astmadiagnoosin saaneet eri hoitoryhmissä.

Maapähkinäallergiasta kärsi anamneesin perusteella 7 potilasta eli 8,6 % otoksesta. Arah 2 –herkistyneitä oli 6 eli 7,4 %. Maapähkinä-IgE:lle herkistyneitä oli 17 eli 21,0 % eli herkistyneistä 41,2 % sairasti todellista maapähkinäallergiaa. Positiivisen prick-testituloksen sai 24 potilasta eli 29,6 % otoksesta. Astmaa sairasti ulkojuoksukokeen perusteella 21 eli 25,9 % otoksesta. Koivulle herkistyneitä oli 39 eli 48,1 % otoksesta.

Kuten kuvasta 1 nähdään, maapähkinäallergisten lasten komorbiditeetti muiden atooppisten sairauksien suhteen on suuri. Kaikki maapähkinäallergiaa sairastavista lapsista sairastivat myös astmaa, ja seitsemästä allergisesta vain yksi ei ollut herkistynyt myös koivulle. Sen sijaan maapähkinäallergia ei korreloinut ekseeman vaikeusasteen kanssa.



Kuva 1. Tutkimusotoksen komorbiditeetti-diagrammi atooppisten sairauksien suhteen. AD = atooppinen ekseema, MPA = maapähkinäallergia, KH = koivuherkistyneet

5.2 Ara h 2 –positiivisuuden vaikutus testimuuttujiin

Koska tausta-aineistojen perusteella Ara h 2 ennustaa vaikeaa maapähkinäallergiaa lähes 100 % todennäköisyydellä, tehdään karkea oletus, että kaikki maapähkinän suhteen oireettomat potilaat ovat Ara h 2 –negatiivisia. Ristiintaulukoimalla ja Chinieliötestiä käyttämällä havaitaan, että todennettu Ara h 2 –positiivisuus ennustaa vahvasti maapähkinäallergiaa, astmaa ja positiivista prick-testitulosta.

Maapähkinäallergisista yksi potilas oli Ara h 2 –negatiivinen (IgE 0,24), joten tämän potilaan kohdalla muiden Ara h –komponenttien selvittäminen olisi perusteltua.

Toisaalta joissakin aineistoissa on esitetty, että Ara h 2 –herkistymisen rajana voitaisiin pitää jopa arvoa 0,10 kU/L, jolloin kaikki maapähkinäallergiset olisivat tässä aineistossa Ara h 2 –herkistyneitä.

	Ara h 2 -herkistynyt n = 6 (7,4 %)	Ei Ara h 2 -herkistynyt n = 75 (92,6 %)	p-arvo
Maapähkinäallergia	6 (100%)	1 (1,3%)	0,000
Astma	6 (100%)	15 (20%)	0,000
Vaikea ekseema	2 (33,3%)	37 (49,3%)	0,450
Prick positiivinen	6 (100%)	18 (24%)	0,000

Taulukko 5. Kaikki Ara h 2 –positiiviset lapset sairastuivat astmaan, olivat saaneet allergisen reaktion maapähkinästä ja reagoivat positiivisesti ihopistokokeessa. Ekseeman vaikeusaste ei vaikuttanut otoksessa maapähkinäallergian prevalenssiin. Mikäli Ara h 2 –herkistymisen rajana pidettäisiin arvoa 0,10 kU/L, kuten joissakin aineistoissa on ehdotettu, kaikki tämän otoksen maapähkinäallergiset olisivat Ara h 2 –positiivisia.

5.3 Interventio- ja kontrolliryhmän välinen vertailu

Kortisoniryhmässä (kontrolliryhmä) atooppisen ekseeman vaikeusaste lievenyi 28:lla eli 68,3 %:lla kolmen vuoden seurannassa. Takrolimuusiryhmässä (interventio-ryhmä) atooppisen ekseeman vaikeusaste lievenyi 26:lla eli 65 %:lla. Hoitovaihtoehtojilla ei siis ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ekseeman vaikeusasteen lievenemisen kannalta, kun lieveneminen määriteltiin EASI-scoren paraneminen >5.

Ristiintaulukoinnissa nähdään selvä trendi, että takrolimuusilla saataisiin kortisonihoitoon verrattuna parempia tuloksia muiden atooppisten sairauksien puhkeamisen suhteen, mutta tilastollinen vahvuus ei riitä tätä osoittamaan. Otoksokoa kasvattamalla voitaisiin havaita, onko löydös todellinen vai tilastollista sattumaa. Intervention näennäisesti suotuisampi vaikutus takrolimuusiryhmässä voi myös selittyä ryhmien välisillä eroilla, joita ei ole tässä tutkimuksessa huomioitu kattavasti.

	Takrolimuusiryhmä n = 40 (49,4 %)	Kortisoniryhmä n = 41 (50,6 %)	p-arvo
Maapähkinäallergia anamneesissa	2 (5 %)	5 (12 %)	0,249
Ara h 2 -positiivinen	2 (5%)	4 (9,8 %)	0,426
Astma	8 (20 %)	13 (31,7 %)	0,284
Maapähkinä-IgE positiivinen 3v kohdalla	5 (12,5%)	12 (29,3%)	0,082
Maapähkinä prick-positiivinen 3v kohdalla	9 (22,5%)	15 (36,6%)	0,188
EASI laski >5	26 (65%)	28 (68,3%)	0,753
Koivuherkistymisen lisäänty	14 (35%)	23 (56,1%)	0,162
Maapähkinäherkistymisen lisäänty	4 (10%)	7 (17,1%)	0,376

Taulukko 6. Interventio- ja kontrolliryhmien välinen vertailu hoitotuloksien suhteen.

5.4 Tilastolliset muuttujat allergiatesteissä

Eri testien luotettavuutta kliinisessä työssä voidaan arvioida tilastollisten mittareiden kuten sensitiivisyys, spesifisyys, PPV (positive predictive value), NPV (negative predictive value) avulla. Nämä on määritelty seuraavasti:

- Sensitiivisyys = Kuinka suurella osalla positiivisista (eli uhkaavan allergisen reaktion maapähkinästä saaneista) testi on positiivinen.
- Spesifisyys = Kuinka suurella osalla negatiivisista (eli maapähkinää sietävistä tai lievän oraalisien reaktion saaneista) testi on negatiivinen.
- PPV = Todennäköisyys, että positiivisen testituloksen saanut todella on positiivinen.
- NPV = Todennäköisyys, että negatiivisen testituloksen saanut todella on negatiivinen.

Taulukkoon 9 on laskettu maapähkinäspesifisen IgE:n, prick-testin, edellisten yhdistelmän ja Ara h 2 –IgE:n tilastolliset mittarit. Taulukosta voidaan tulkita, että perinteisten allergiatutkimusten positiivinen ennustearvo (PPV) on heikko, mutta negatiivinen ennustearvo (NPV) on puolestaan hyvä. Esimerkiksi negatiivinen prick-testituloksella sulkee käytännössä maapähkinäallergian pois. Taulukon perusteella koholla oleva Ara h 2 –spesifinen IgE on vahvasti viitteellinen potentiaalisesti vakavalle maapähkinäallergialle, mutta ei ole poissulkeva testi muiden Ara h –komponenttien vuoksi. Toisaalta useissa tutkimuksissa on todettu, että Ara h 2 IgE-raja-arvoa 0,20 tai jopa 0,10 voitaisiin pitää melko luotettavana maapähkinäallergian suhteen, ja tässä tutkimuksessa Ara h 2 –negatiiviseksi jäänyt maapähkinäallergikko ylitti tämän rajan arvolla 0,24 kU/L. Raja-arvolla 0,20 kU/L testien osuvuus on 100 %.

Testi	sensitiivisyys	spesifisyys	PPV	NPV
IgE	71,4 %	83,3 %	29,4 %	96,8 %
prick	100 %	76,7 %	29,2 %	100 %
IgE & prick	71,4 %	86,1 %	33,3 %	96,9 %
Ara h 2 raja-arvolla 0,35 kU/L	85,7 %	100 %	100 %	98,7 %
Ara h 2 raja-arvolla 0,20 kU/L	100 %	100 %	100 %	100 %

Taulukko 7. Diagnostisten testien arviointi.

		Maapähkinäallergia		Yhteensä
		0	1	
IgE-testin tulos	negatiivinen	60	2	62
	positiivinen	12	5	17
Yhteensä		72	7	79

Taulukko 8. Maapähkinä-IgE:n korrelaatio maapähkinäallergiaan $p = 0.001$

		Maapähkinäallergia		Yhteensä
		0	1	
prick-testin tulos	negatiivinen	56	0	56
	positiivinen	17	7	24
Yhteensä		73	7	80

Taulukko 9. Prick-testin korrelaatio maapähkinäallergiaan $p < 0.001$

		Maapähkinäallergia		Yhteensä
		0	1	
Positiivinen IgE- ja	0	62	2	64
prick-testien tulos	1	10	5	15
Yhteensä		72	7	79

Taulukko 10. Maapähkinä-IgE:n ja prick-testin yhteiskorrelaatio maapähkinäallergiaan $p < 0.001$

6. POHDINTA

Tutkimusotoksessa ilmeni astmaa, maapähkinäallergiaa ja koivuherkistymistä suuruusluokaltaan yhtä paljon kuin vertailuaineistoissa.^{21, 22, 23} Laajemmissa kansainvälisissä vertailuissa atooppisesta ekseemasta kärsivien lasten keskuudessa maapähkinäallergian prevalenssi on ollut noin 7,5 % kun taas tässä otoksessa se oli 8,6 %. Astman prevalenssi laajemmissa aineistoissa on ollut noin 35 %; tässä otoksessa puolestaan 25,9 %. Koivulle herkistymisen prevalenssi oli 48,1 %, joka sopii hyvin yhteen myöhemmin ilmaantuvan allergisen nuhan prevalenssin (43 %) kanssa. Tässä aineistossa huomattavaa oli se, että kaikki maapähkinäallergiset lapset sairastivat myös astmaa ja olivat herkistyneitä Ara h 2:lle, kun taas laajemmissa aineistoissa vain noin puolet maapähkinäallergikoista sairasti astmaa. Keskeisimmät erot selittynevät pienen otoskoon aiheuttamilla laajoilla tilastollisilla marginaaleilla, maantieteellisillä ja

geneettisillä eroilla eurooppalaisten ja suomalaisten välillä sekä diagnoosimenetelmien eroilla. Keskeinen muuttuja atooppisten manifestaatioiden prevalenssille on myös lasten ikä, ja useissa vertailussa olleissa tutkimuksissa tutkittavien ikähaarukka on vaihdellut imeväisestä nuoruusikään asti. Tässä tutkimuksessa osa atooppisista lapsista ei ole vielä ehtinyt kehittää astmaoireistoa, ja pidemmässä seurannassa astman prevalenssi todennäköisesti lähenisi laajemmissa tutkimuksissa havaittua prevalenssia (35 %).

Tutkimuksen tulokset perinteisten IgE-määritysten ja prick-testien luotettavuudesta ovat linjassa muiden tutkimuksien kanssa. Negatiiviset tulokset molemmista testeistä näyttäisi sulkevan pois maapähkinäallergian suurella todennäköisyydellä. Sen sijaan positiivisiin testituloksiin tulisi suhtautua suurella varauksella, sillä selvästi suurin osa positiivisen tuloksen saaneista ei saa maapähkinäallergian yhteydessä oireita. Tässä tutkimuksessa ei selvitetty IgE-tason vaikutusta allergian todennäköisyyteen, mutta aiempien tutkimuksien valossa IgE-taso korreloi vakavan allergian todennäköisyyteen selvästi.

Ara h 2 IgE-määrityksen luotettavuus vaikuttaisi olevan linjassa aiempien tutkimusten kanssa. Tässä tutkimuksessa valitettavasti ei pystytty määrittämään Ara h 2 IgE:tä kaikilta tutkittavilta, joten analyysiä ei voi pitää luotettavana. Kuitenkin kaikilla Ara h 2 –positiivisilla oli selvästi maapähkinäallergiaan viittaava anamneesi, joten Ara h 2:n yhteys vakavaan maapähkinäallergiaan on kiistaton. Tässä tutkimuksessa ei myöskään tutkittu muita maapähkinäallergeeneja, joten niiden merkitykseen ei voida ottaa kantaa. Erityisen kiinnostavaa olisi selvittää Ara h 8 –sensitiivisyys ja verrata tätä koivu-IgE:lle herkistymiseen ja lievien oraalistien allergiaoireiden esiintyvyyteen.

Tähän tutkimukseen oli tarkoitus sisällyttää filaggrinigeenitestit tarkemman maapähkinäallergian riskikartoituksen tekemiseksi, mutta valitettavasti geenitestejä ei saatu suoritettua ajallaan. Filaggrinigeenitestien valmistuttua tavoitteena olisi selvittää, miten filaggrinigeenimutaatiot ennustavat vakavan maapähkinäallergian syntyä.

Miten siis maapähkinäallergian diagnostiikkaan tulisi suhtautua jatkossa, ja mitä tutkimuksia tulisi tilata? Tämän ja muiden aiheesta tehtyjen tutkimusten perusteella komponenttidiagnostiikka tulisi sisällyttää automaattisesti perustutkimuksiin epäiltäessä henkeä uhkaavaa maapähkinäallergiaa. Ainakin Ara h 2 ja Ara h 6 tulisi määrittää, jotta voitaisiin tunnistaa vakavat reaktiot. Lisäksi Ara h 8 –määritys tulisi määrittää

epäselvissä tapauksissa koivu-ristiallergian selvittämiseksi. Ainakin kaikille Ara h 2 –positiivisille tulisi antaa ensiapuvälineistö anafylaksian varalle. Toisaalta positiivisen Ara h 2 IgE-tuloksen raja-arvoksi on ehdotettu tämänhetkisen konsensuksen perusteella arvoa 0,20 kU/L tai 0,10 kU/L, jolloin saataisiin suuremmalla todennäköisyydellä kaikki vakavasti allergiset potilaat diagnosoitua. Pelkästään Ara h 8 –positiivisille puolestaan tulisi tarjota tietoa allergiatyyppin vaarattomuudesta turhan pelon lievittämiseksi.

Tämän tutkimuksen perusteella takrolimuusi vaikuttaisi olevan ainakin yhtä tehokas atooppisten sairauksien ehkäisyssä, ellei jopa tehokkaampi, kuin kortisoni. Aineiston pienestä koosta ja tilastollisen vahvuuden riittämättömyydestä johtuen ei kuitenkaan voida tehdä tieteellisiä johtopäätöksiä. Tutkimuksen edelleen edetessä ja aineiston kasvaessa tulisi tehdä kattavampi vertailu takrolimuusilla ja kortisonilla hoidettujen potilaiden välillä.

6.1 Tutkimuspopulaatio, harhat ja yleistettävyyys

Alkuperäinen tutkimusotos koostui 95:stä lapsesta, joista 14 keskeytti tutkimuksen tuntemattomasta syystä. Jäljelle jääneet 81 lasta muodostivat analyysissä mukana olleen joukon. Tästä syystä lopullinen aineisto on valikoitunutta, mikä altistaa tutkimuksen valikoitumisharhalle. Mahdollisia keskeyttämisen syitä on lueteltu alla:

- 1) Atooppinen ekseema on lievittynyt niin paljon, että tutkittavan vanhemmat eivät ole kokeneet tarpeelliseksi jatkaa seurantaa.
- 2) Tutkittava perheineen on muuttanut toisaalle eikä ole siten kyennyt jatkamaan seurantaa.
- 3) Tutkittavan interventio on tavalla tai toisella epäonnistunut; esimerkiksi takrolimuusiryhmään kuuluva lapsi on saanut ohjeiden vastaisesti kortisonihoitoa.
- 4) Tutkittavan vanhemmat ovat olleet tyytymättömiä tutkittavan saamaan hoitovasteeseen ja hakeneet hoitoa muualta.

Tutkimusotokseen on valikoitu kaikki Iho- ja allergiasairaalaan lähetteellä saapuneet keskivaikeasta tai atooppisesta ekseemasta kärsivät 1-3 vuotiaat lapset, joiden vanhemmat ovat suostuneet osallistua tutkimukseen. Otokseen sisältyy eri etnisistä taustoista olevia potilaita, joten tulokset eivät ole täysin yleistettävissä pelkästään suomalaiseen kantaväestöön. Tällä on merkitystä erityisesti FLG-mutaatioiden tyypeissä ja prevalenssissa, sillä osoitetusti eri mutaatiot ovat korostuneet eri väestöissä.

Tutkimusotoksen pieni koko muodostaa ongelman tulosten tilastollisen tulkinnan suhteen. Koska maapähkinäallergia ja astma ovat suhteellisen harvinaisia myös tässä populaatiossa, analyysissä käsiteltävät frekvenssit jäävät melko pieniksi.

Koska allerginen nuha kehittyy tyypillisesti vasta kouluiässä, tässä tutkimuksessa ei tarkasteltu allergisen nuhan yleisyyttä. Sen sijaan koivu-IgE:lle herkistymistä voidaan pitää jokseenkin luotettavana mittarina myöhemmin potentiaalisesti kehittyvälle allergiselle nuhalle.

6.2 Tutkimusmenetelmät ja niiden luotettavuus

Tutkimuksessa ei käytetty kultaisen standardin mukaista kaksoissokkoaltistuskoetta eikä tavallista altistuskoetta tutkimuseettisistä ja tutkimusrahoituksellisista syistä.

Maapähkinäallergiadiagnoosi on asetettu, mikäli anamneesissa on potentiaalisesti henkeä uhkaavan allerginen reaktio maapähkinän nauttimisen seurauksena ja lisäksi IgE- ja/tai prick-testeissä on ilmennyt selvästi allergiaa puoltava tulos. Tutkimustuloksia ei siis voi pitää maapähkinäallergian osalta tieteellisen standardin mukaisina, vaan pikemminkin suuntaa antavina. Tuloksien pohjalta tehdyt havainnot ovat linjassa aiempien aiheesta saatujen tutkimustulosten kanssa.

Astmadiagnoosin luotettavuutta voidaan pitää hyvänä, koska diagnoosi on asetettu valvotuissa oloissa suoritettuna ulkojuoksukokeen ja oskillometrian perusteella. Lisäksi suurin osa positiivisen tuloksen saaneista lapsista kärsi myös astmaoireista. Pieni osa lapsista sai kokeissa epäspesifin löydöksen, joka tulkittiin tässä tutkimuksessa negatiiviseksi. Osa näistä lapsista kehittänee myöhemmin elämässään diagnosoitavan astman, mutta loppukäynnillä astman diagnostiset kriteerit eivät täyttyneet.

7. YHTEENVETO

Tutkimuksen perusteella maapähkinä-IgE- ja prick-testit sulkevat melko hyvin vakavan maapähkinäallergian pois, mutta niiden positiivinen ennustearvo on huono perinteisellä raja-arvolla $>0,35$ kU/l. Ara h 2 –positiivisuus puolestaan on vahvasti viitteellinen vakavan maapähkinäallergian suhteen, ja kaikille positiivisen testituloksen saaneille tulisi tarjota tarvittava ensiapuvälineistö. Lisäksi Ara h 2 –positiivisuus näyttäisi korreloivan vahvasti myös astman kanssa, mikä sopii muiden aiheesta tehtyjen tutkimuksien löydöksiin. Maapähkinäallergian diagnostiikassa tulisi määrittää ainakin Ara h 2 ja Ara h 6.

Takrolimuusin ja kortisonin hoitotulosten vertailussa ei saatu tässä tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevää eroa. Viitteitä takrolimuusin tehosta ehkäistä atooppisten sairauksien puhkeamista kuitenkin on, minkä osoittamiseksi tarvitaan suurempaa otosta ja pidempää seurantaväliä.

Filaggrinigeenimutaatiotutkimukset eivät ehtineet valmistua ajoissa tätä tutkielmaa varten, mutta jatkossa tarkoitus on analysoida filaggrinigeenimutaatioiden yleisyyttä tässä otoksessa sekä sen korreltaatiota maapähkinäallergian, astman ja IgE-herkistymisen suhteen.

Viitteet

- 1) Grabenhenrich, L. B., Dolle, S., Moneret-Vautrin, A., Kohli, A., Lange, L., Spindler, T., et al. (2016). Anaphylaxis in children and adolescents: The european anaphylaxis registry. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(4), 1128-1137.e1.
- 2) Deschildre, A., Elegbede, C. F., Just, J., Bruyere, O., Van der Brempt, X., Papadopoulos, A., et al. (2016). Peanut-allergic patients in the MIRABEL survey: Characteristics, allergists' dietary advice and lessons from real life. *Clinical and Experimental Allergy : Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 46(4), 610-620.
- 3) Brough, H. A., Simpson, A., Makinson, K., Hankinson, J., Brown, S., Douiri, A., et al. (2014). Peanut allergy: Effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(4), 867-875.e1.
- 4) Brown, S. J., Asai, Y., Cordell, H. J., Campbell, L. E., Zhao, Y., Liao, H., et al. (2011). Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3-4), 661-667.
- 5) Johansson, E. K., Bergström, A., Kull, I., Lind, T., Söderhäll, C., van Hage, M., et al. *IgE sensitization in relation to preschool eczema and filaggrin mutation* doi://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.008
- 6) Kelleher, M. M., Dunn-Galvin, A., Gray, C., Murray, D. M., Kiely, M., Kenny, L., et al. (2016). Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(4), 1111-1116.e8.

- 7) Spergel, J. M., Boguniewicz, M., Schneider, L., Hanifin, J. M., Paller, A. S., & Eichenfield, L. F. (2015). Food allergy in infants with atopic dermatitis: Limitations of food-specific IgE measurements. *Pediatrics*, 136(6), e1530-8.
- 8) Asarnoj, A., Nilsson, C., Lidholm, J., Glaumann, S., Ostblom, E., Hedlin, G., et al. (2012). Peanut component ara h 8 sensitization and tolerance to peanut. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(2), 468-472.
- 9) Cousin, M., Verdun, S., Seynave, M., Vilain, A., Lansiaux, A., Decoster, A., et al. Phenotypical characterization of peanut allergic children with differences in cross-allergy to tree nuts and other legumes. *Pediatric Allergy and Immunology*, 28(3), 245-250.
- 10) Faber, M. A., Donne, I., Herrebosch, E., Sabato, V., Hagendorens, M. M., Bridts, C. H., et al. (2016). Sensitization profiles to peanut allergens in belgium; cracking the code in infants, children and adults. *Acta Clinica Belgica*, 71(1), 32-37.
- 11) Keet, C. A., Johnson, K., Savage, J. H., Hamilt, R. G., & Wood, R. A. (2013). Evaluation of ara h2 IgE thresholds in the diagnosis of peanut allergy in a clinical population. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.in Practice*, 1(1), 101-103.
- 12) Koppelman, S. J., Wensing, M., Ertmann, M., Knulst, A. C., & Knol, E. F. (2004). Relevance of ara h1, ara h2 and ara h3 in peanut-allergic patients, as determined by immunoglobulin E western blotting, basophil-histamine release and intracutaneous testing: Ara h2 is the most important peanut allergen. *Clinical and Experimental Allergy : Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 34(4), 583-590.

- 13) Spergel, J. M. (2010). From atopic dermatitis to asthma: The atopic march.
Annals of Allergy, Asthma & Immunology : Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology, 105(2), 99-106; quiz 107.
- 14) Virtanen, H., Remitz, A., Malmberg, P., Ryttilä, P., Metso, T., Haahtela, T., et al. (2007). Topical tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis--does it benefit the airways? A 4-year open follow-up. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(6), 1464-1466.
- 15) Mittag, D., Akkerdaas, J., Ballmer-Weber, B. K., Vogel, L., Wensing, M., Becker, W. M., et al. (2004). Ara h 8, a bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114(6), 1410-1417.
- 16) Hong, X., Caruso, D., Kumar, R., Liu, R., Liu, X., Wang, G., et al. (2012). IgE, but not IgG4, antibodies to ara h 2 distinguish peanut allergy from asymptomatic peanut sensitization. *Allergy*, 67(12), 1538-1546.
- 17) Weidinger, S., O'Sullivan, M., Illig, T., Baurecht, H., Depner, M., Rodriguez, E., et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(5), 1203-1209.e1.
- 18) Barker, J. N., Palmer, C. N., Zhao, Y., Liao, H., Hull, P. R., Lee, S. P., et al. (2007). Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *The Journal of Investigative Dermatology*, 127(3), 564-567.
- 19) Winge, M. C., & Bradley, M. Prevalence of filaggrin gene mutations: An evolutionary perspective.
- 20) Asai, Y., Eslami, A., van Ginkel, C. D., Akhabir, L., Wan, M., Ellis, G., et al. (2018). Genome-wide association study and meta-analysis in multiple

- populations identifies new loci for peanut allergy and establishes C11orf30/EMSY as a genetic risk factor for food allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(3), 991-1001.
- 21) Broms, K., Norback, D., Eriksson, M., Sundelin, C., & Svardsudd, K. (2013). Prevalence and co-occurrence of parentally reported possible asthma and allergic manifestations in pre-school children. *BMC Public Health*, 13, 764-2458.
- 22) Gough, H., Grabenhenrich, L., Reich, A., Eckers, N., Nitsche, O., Schramm, D., et al. (2015). Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the german birth cohort MAS. *Pediatric Allergy and Immunology : Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 26(5), 431-437.
- 23) Peters, R. L., Koplin, J. J., Gurrin, L. C., Dharmage, S. C., Wake, M., Ponsonby, A. L., et al. (2017). The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(1), 145-153.e8.

LIITTEET

Seurantakaavake, Kortisoni_tutkimus:

versio

3.0/ 11.10.12

**VOIDAANKO LAPSUUDEN ATOOPPISEN IHOTTUMAN TEHOKKAALLA HOIDOLLA
VAIKUTTAA ESTÄVÄSTI MUIDEN ATOOPPISTEN OIREIDEN PUHKEAMISEEN?**

Potilaan nimi ja he-tu: _____

Pvm: _____

Hoitoaika: ____v ____kk

Komplianssi (päiväkirja) Viimeisin kortisonikuri (pvm): _____ Kuinka monta päivää mennyt? _____	<input type="checkbox"/> 0 = ei lainkaan käytetty ed. käynnin jälkeen <input type="checkbox"/> 1 = 1 hoitajakso/kk tai harvemmin <input type="checkbox"/> 2 = 2-3 hoitajaksoa/kk <input type="checkbox"/> 3 = 4 tai enemmän hoitajaksoa/kk tai käyttö lähes jatkuvaa (joka vko tai lähes joka vko) Lääkettä kulunut ed. käynnin jälkeen: _ HC: _____ Bucort: _____
Onko ollut pahenemisvaiheita? (päiväkirja)	<input type="checkbox"/> = ei lainkaan <input type="checkbox"/> = on, kuinka monta: _____
Onko ollut ihoinfektioita?	<input type="checkbox"/> = ei lainkaan <input type="checkbox"/> = on, kuinka monta: _____ Onko vaatinut lääkehoitoa?: <input type="checkbox"/> = ei <input type="checkbox"/> = kyllä, mitä? _____
Onko ollut muita sairauksia/infektioita?	<input type="checkbox"/> = ei <input type="checkbox"/> = on, mitä?: _____

	3 Ihottumaa yli 36% ihon pinta-alasta	
Taudin kulku	1 Tauti yli 3 kk remissiossa vuoden aikana 2 Tauti alle 3 kk remissiossa vuoden aikana 3 Tauti oireilee jatkuvasti	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Intensiteetti	1 Lievä kutina, häiritsee vain harvoin unta 2 Kutinaa enemmän kuin kohta1 vähemmän kuin kohta 3 3 Voimakas kutina, joka yleensä häiritsee yöunta	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

IHOTTUMAN PINTA-ALA

Alue	% ihottuman peitossa	kertoja	Pinta-ala x kertoja
Pää ja kaula		x 0.2 =	
Yläraajat		x 0.2 =	
Vartalo		x 0.3 =	
Alaraajat		x 0.3 =	
		Ihottuman pinta-ala yhteensä	

KUTINA (viimeiset 24 tuntia)

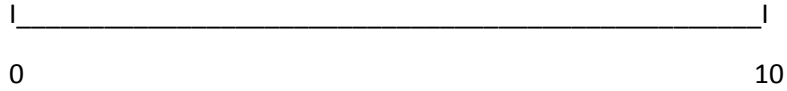
I _____ I

0

10

ei kutinaa

kovin mahdollinen kutina

NUKKUMINEN (viime viikko)

hyvin

erittäin huonosti

EASI

Signs		Score		
	Head/neck	Upper limbs	Trunk	Lower limbs
Erythema				
Edema/induration/Papulation				
Excoriations				
Oozing/weeping/Crusting				
Scaling				
Lichenification				

Score: 0 = Absent

1 = Mild

2 = Moderate

3= Severe

IGA (Investigators global assessment)☐ 0 = clear☐ 1 = almost clear

- ☐ 2 = mild disease
- ☐ 3 = moderate disease
- ☐ 4 = severe disease
- ☐ 5 = very severe disease

	Pvm	Arvo
S-IgE		
DLQI (vuosittain), viimeisin:		

Muita kommentteja/huomioita:

TUPAKOINTI: kyllä ei
 ei

LEMMIKIT: kyllä

Onko ollut läsnä syntymästä?
Kyllä

Ei

Kiinteiden aloittamisikä? KK

Seurantakaavake, Protopic_tutkimus:
3.0/ 11.10.12

versio

**VOIDAANKO LAPSUUDEN ATOOPPISEN IHOTTUMAN TEHOKKAALLA HOIDOLLA
VAIKUTTA A ESTÄVÄSTI MUIDEN ATOOPPISTEN OIREIDEN PUHKEAMISEEN?**

Potilaan nimi ja he-tu: _____

Pvm: _____

Hoitoaika: __ v __ kk

Komplianssi (päiväkirja)	<input type="checkbox"/> 0 = ei käyttänyt hoitoja lainkaan <input type="checkbox"/> 1 = käyttänyt ajoittain (harvemmin kuin joka kk) <input type="checkbox"/> 2 = melko hyvä, käyttää ylläpitohoitoa (joka kk) <input type="checkbox"/> 3 = loistava, käyttää ylläpitohoitoa säännöllisesti (joka vko tai lähes joka vko) Lääkettä kulunut ed käynnin jälkeen: _____ 0.03%: 0.1%:
Onko ollut pahanemisvaiheita? (päiväkirja)	<input type="checkbox"/> = ei lainkaan <input type="checkbox"/> = on, kuinka monta: _____
Onko ollut ihoinfektioita?	<input type="checkbox"/> = ei lainkaan <input type="checkbox"/> = on, kuinka monta: _____ Onko vaatinut lääkehoitoa?: <input type="checkbox"/> = ei <input type="checkbox"/> = kyllä, mitä? _____
Onko ollut muita sairauksia/infektioita?	<input type="checkbox"/> = ei <input type="checkbox"/> = on, mitä?: _____ Onko vaatinut lääkehoitoa?: <input type="checkbox"/> = ei <input type="checkbox"/> = kyllä, mitä? _____
Onko ollut vinkunaa/hengenahdistusta/ yöyskää/rasitusoireita?	<input type="checkbox"/> = ei <input type="checkbox"/> = on, mitä? _____ Jos kyllä, kuinka monta kertaa lääkärin toteamana: _____ kertaa

	Onko vaatinut lääkehoitoa: <input type="checkbox"/> = ei <input type="checkbox"/> = kyllä, mitä? _____
Lääkitys tällä hetkellä	Paikallisesti: Systemisesti:

ATOOPPISEN EKSEEMAN VAIKEUSASTE (RAJKA, LANGE LAND)

	Score Kuvaus	Potilaan score
Pinta-ala	1 Ihottumaa alle 9% ihon pinta-alasta 2 Enemmän kuin 1, vähemmän kuin 3	<div> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> </div>

	3 Ihottumaa yli 36% ihon pinta-alasta	
Taudin kulku	1 Tauti yli 3 kk remissiossa vuoden aikana 2 Tauti alle 3 kk remissiossa vuoden aikana 3 Tauti oireilee jatkuvasti	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Intensiteetti	1 Lievä kutina, häiritsee vain harvoin unta 2 Kutinaa enemmän kuin kohta1 vähemmän kuin kohta 3 3 Voimakas kutina, joka yleensä häiritsee yöunta	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

IHOTTUMAN PINTA-ALA

Alue	% ihottuman peitossa	kertoja	Pinta-ala x kertoja
Pää ja kaula		x 0.2 =	
Yläraajat		x 0.2 =	
Vartalo		x 0.3 =	
Alaraajat		x 0.3 =	
		Ihottuman pinta-ala yhteensä	

KUTINA (viimeiset 24 tuntia)

| _____ |

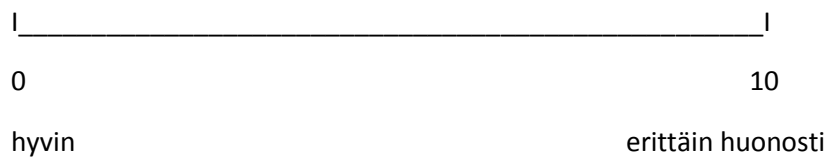
0

10

ei kutinaa

kovin mahdollinen kutina

NUKKUMINEN (viime viikko)

**EASI**

Signs		Score		
	Head/neck	Upper limbs	Trunk	Lower limbs
Erythema				
Edema/induration/Papulation				
Excoriations				
Oozing/weeping/Crusting				
Scaling				
Lichenification				

Score: 0 = Absent

1 = Mild

2 = Moderate

3= Severe

IGA (Investigators global assessment)

☐ **0 = clear**

☐ **1 = almost clear**

☐

2 = mild disease

☐

3 = moderate disease

☐

4 = severe disease

☐

5 = very severe disease

	Pvm	Arvo
S-IgE		
DLQI (vuosittain), viimeisin:		

Muita kommentteja/huomioita:

TUPAKOINTI:

kyllä ei
ei

LEMMIKIT: kyllä

Onko ollut läsnä syntymästä?

Kyllä

Ei

Kiinteidenruokien aloitusikä:

KK